Die Entdeckung des „Denisova-Menschen“ und sein Erbe im heutigen Menschen, Diabetes mellitus Syndrom

Aufgaben

1 Verwandtschaftsbeziehungen können mittels DNA-Sequenzierung und dem Vergleich mit bereits entschlüsseltem Erbmaterial bewertet werden. Je ähnlicher molekulare Strukturen von Lebewesen sind, desto enger sind diese miteinander verwandt. Das Genom des modernen Menschen wurde in jüngster Zeit mit dem des kürzlich entdeckten „Denisova-Menschen“ verglichen. DNA-Analysen ergaben, dass Spuren dieses Frühmenschen noch heute im Erbgut des modernen Menschen zu finden sind. So entdeckte man zum Beispiel bei den Tibetern eine einzigartige Variante des Gens „Endothelial PAS 1“ (*EPAS* 1). Diese als *EPAS* 1a bezeichnete Variante wurde in keiner weiteren Gruppe des modernen Menschen gefunden, wohl aber im Erbgut des urzeitlichen Denisova-Menschen.
Das Gen *EPAS* 1 besitzen alle modernen Menschen. Es führt zu der so genannten „Höhenanpassung“. Bei einem Aufenthalt in großen Höhen reagiert der menschliche Körper mit einer Steigerung der Erythrozytenbildung bis zu etwa 20%. Bei den Tibetern, die die Gen-Variante *EPAS* 1a besitzen, tritt diese Anpassung nicht auf. Sie besitzen eine ähnlich hohe Erythrozytenzahl wie in Tiefebenen lebende Menschen. Die Anzahl an Erythrozyten ist ein Maß für den Sauerstoffgehalt im Blut, da dieser, an die Erythrozyten gebunden, im Blut transportiert wird. Endgültig ist noch nicht geklärt, wieso die Tibeter einen Vorteil durch das *EPAS* 1a-Gen haben. Man vermutet aber, dass die Affinität des Sauerstoffs zum Edukt bei Stoffwechselschritten erhöht ist. Stoffwechselschritte, an denen Sauerstoff beteiligt ist, können so verstärkt ablaufen.

geändert nach: http://www.genderwoche.de/de/45-epas1 (abgerufen am 01.05.2019).

1.1 In Material 1 sind die einzelnen Schritte der DNA-Sequenzierung nach Sanger in Textbausteinen aufgelistet.
Überführen Sie die Textbausteine in ein Fließschema und zeigen Sie die Notwendigkeit der Teilschritte „Durchführung einer Gelelektrophorese“ und „Bestrahlung mit Laser“ für das Sequenzierungsverfahren auf.

(10 BE)

1.2 Erläutern Sie das Prinzip und die Handhabung einer Gelelektrophorese.

(7 BE)

1.3 Das Gen *EPAS* 1 codiert für einen Transkriptionsfaktor “hypoxia-inducible factor 2-alpha“ (HIF-2α), der die Erythrozytenbildung in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt steuert. Beim Aufenthalt in großen Höhen, also unter Sauerstoffmangel (hypoxische Bedingungen), sinkt der Sauerstoffgehalt im Blut.
Erklären Sie die „Höhenanpassung“ durch das *EPAS* 1-Gen (Material 2) und leiten Sie die Folgen für das Herz-Kreislaufsystem des menschlichen Körpers ab.

(9 BE)

1.4 Das *EPAS* 1a-Gen weist eine veränderte DNA-Sequenz auf.

1.4.1 Ermitteln Sie die Aminosäuresequenzen aus den zwei angegebenen DNA-Abschnitten und leiten Sie die im DNA-Abschnitt des *EPAS* 1a-Gens auftretende Mutation ab (Material 3, 4).

(9 BE)

1.4.2 Zeigen Sie unter Einbeziehung von Material 2 den veränderten Gen-Regulationsmechanismus bei Menschen mit *EPAS* 1a -Variante auf und erklären Sie diesen.

(7 BE)

2 Beim Diabetes mellitus Syndrom unterscheidet man zwischen dem Diabetes Typ-I und dem Diabetes Typ-II. Der Diabetes Typ-I ist eine so genannte Autoimmunerkrankung, bei dem sich die körpereigene Abwehr gegen Zellen richtet, in diesem Fall gegen die β-Zellen der Bauchspeicheldrüse. In Folge der vernichteten β-Zellen kann der Typ-I-Diabetiker kein Insulin mehr produzieren. Die Menschen mit Diabetes-Typ-I-Syndrom sind somit auf die Zufuhr von Insulin angewiesen. Insulin ist notwendig, um Glukose aus dem Blut in Zellen aufnehmen zu können. Insulin wird inzwischen fast ausschließlich biotechnologisch hergestellt. Beim Diabetes-Typ-II-Syndrom sind die β-Zellen intakt. Häufig fehlen bei diesem Diabetes-Typ Insulinrezeptoren an den Zielzellen.

2.1 Beschreiben und erläutern Sie die allgemeinen Vorgänge der spezifisch zellulären Immunabwehr im Rahmen der Bekämpfung von veränderten menschlichen Körperzellen.

(9 BE)

2.2 Insulin ist ein Peptidhormon, also in großen Teilen wie ein Protein aufgebaut.
Beschreiben Sie den grundsätzlichen Aufbau eines Proteins und ergänzen Sie die Besonderheiten den Aufbau des Insulins betreffend (Material 5).

(8 BE)

2.3 Die Synthese des Insulins in den β-Zellen beginnt mit der Translation der m-RNA und endet mit der Abgabe ins Zytoplasma. Das so genannte Proinsulin enthält neben der A-Kette und der B-Kette noch ein C-Peptid. Das Proinsulin kann sich im Endoplasmatischen Retikulum falten und wird dann in den Golgi-Apparat aufgenommen. Die Abspaltung des C-Peptids erfolgt durch membranständige Proteasen.
Das im Blut zirkulierende Insulin wird in der Leber und den Nieren enzymatisch abgebaut. Dadurch beträgt die Halbwertszeit von Insulin etwa 7 bis 15 Minuten. Das gleichzeitig von den β-Zellen abgegebene C-Peptid besitzt eine 10-mal höhere Halbwertszeit. Der Nachweis von Insulin und auch vom C-Peptid kann durch einen Immunoassay (ELISA) erbracht werden.

2.3.1 Erläutern Sie die an den Ribosomen stattfindende Translation.

(10 BE)

2.3.2 Erläutern und erklären Sie die Funktionsweise des ELISA zum Nachweis von Insulin unter Einbeziehung von Material 6.

(10 BE)

2.3.3 Leiten Sie eine Hypothese zum relativen Mengenverhältnis von Insulin und C-Peptid im Blut eines gesunden Menschen ab und zeigen Sie auf, ob mit der Bestimmung des C-Peptids im Serum einer Person nach einer Mahlzeit zwischen Diabetes Typ-1 und Typ-II unterschieden werden kann.

(6 BE)

2.4 Insulin soll biotechnologisch mit gentechnisch veränderten *E. coli* Stämmen hergestellt werden. Das für Insulin codierende Gen soll durch eine cDNA gewonnen werden. Zur Selektion der geeigneten Bakterienzellen werden zwei verschiedene Antibiotika eingesetzt.
Zeigen Sie die Schritte (beginnend bei der Herstellung der cDNA) bei der biotechnologischen Produktion von Insulin mit den genannten Vorgaben auf und fertigen Sie beschriftete Skizzen zum vorliegenden Selektionsverfahren an.

(15 BE)

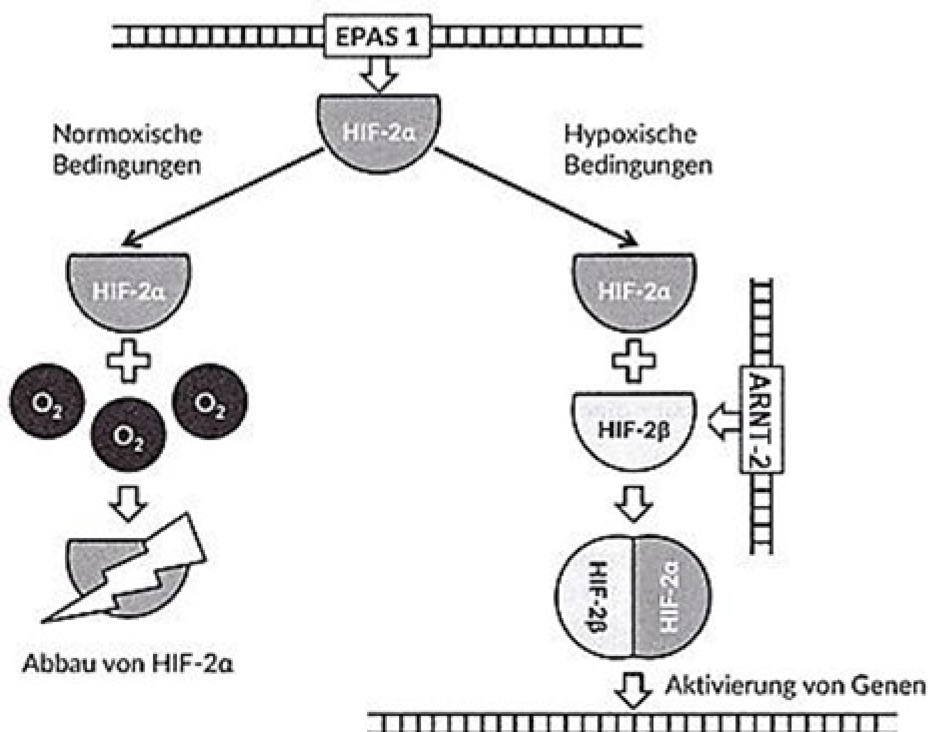
Material 1

Textbausteine

Durchführen einer Gelelektrophorese und Bestrahlung mit Laser	Denaturierung der DNA in Einzelstränge	Mischen mit Primern, DNA-Polymerase, dNTPs und fluoreszenzmarkierten ddNTPs
Einbau der ddNTPs führt zum Kettenabbruch	Bestimmung der Gesamtsequenz der DNA durch Computerprogramm	Gemisch aus unterschiedlich langen DNA-Fragmenten
Synthese eines komplementären DNA-Strangs		

Material 2

Höhenanpassung durch das *EPAS* 1-Gen



Hinweis: HIF-2α (hypoxia-inducible factor 2-alpha); HIF-2β (hypoxia-inducible factor 2-beta); ARNT-2-Gen (aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2); normoxische Bedingungen = ausreichende und somit normale Versorgung mit Sauerstoff
Die Genprodukte der aktivierten Gene beeinflussen die Erythrozyten- und Hämoglobinbildung positiv.

geändert nach: http://www.genderwoche.de/de/45-epas1-das-hochlandgen (abgerufen am 02.04.2019).

Material 3

DNA-Ausschnitte des „normalen" *EPAS* 1-Gens und der Genvariante der Tibeter (*EPAS*-1a)

DNA-Ausschnitt aus dem codogenen Strang des „normalen" *EPAS* 1-Gens:

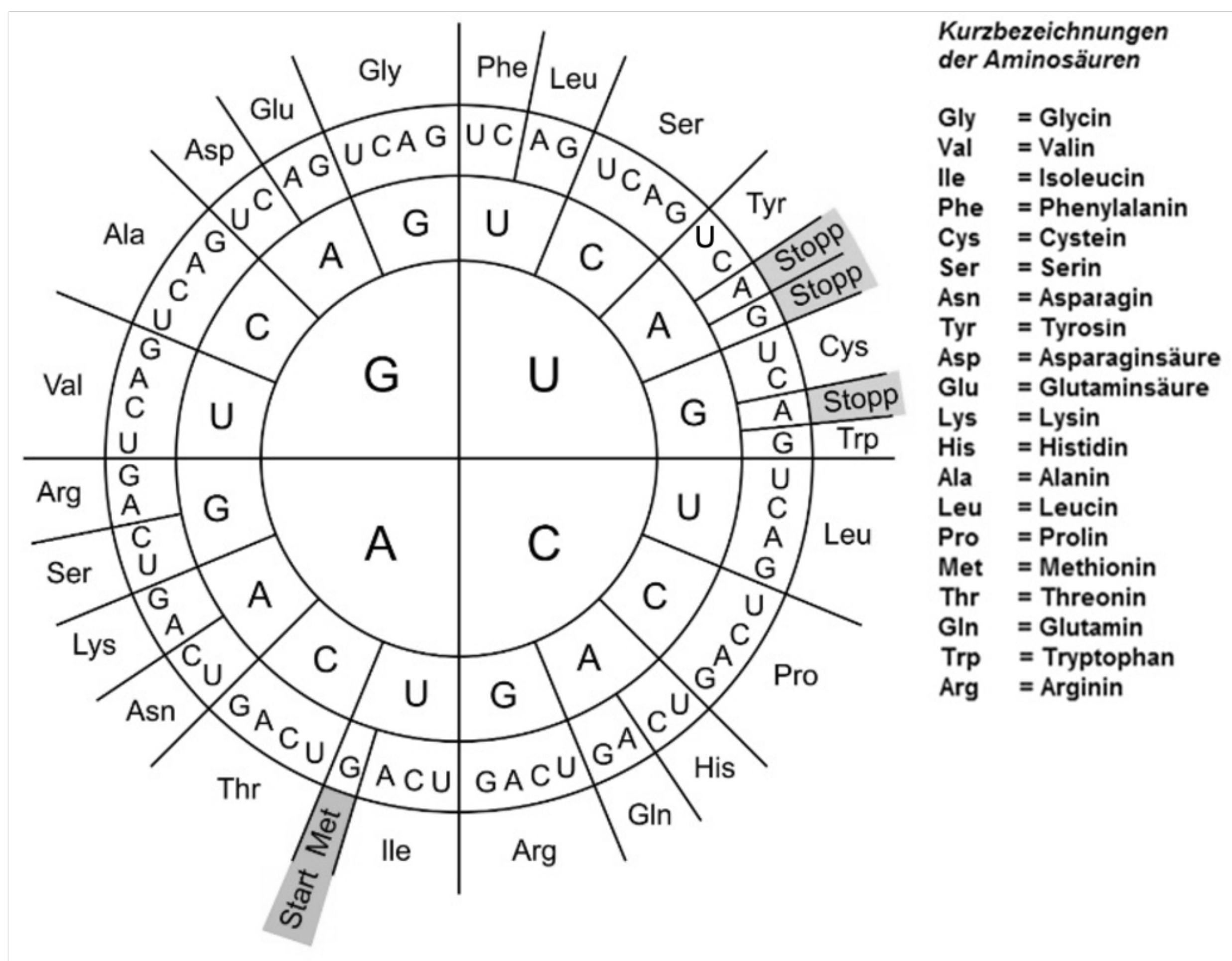
… 3′–GAG TAG CTC GGA GAG CCC CGG AGC TGC AAT–5′ …

DNA-Ausschnitt aus dem codogenen Strang des *EPAS* 1a-Gens:

… 3′–GAG TAG CTC TGA GAG CCC CGG AGC TGC AAT–5′ …

Material 4

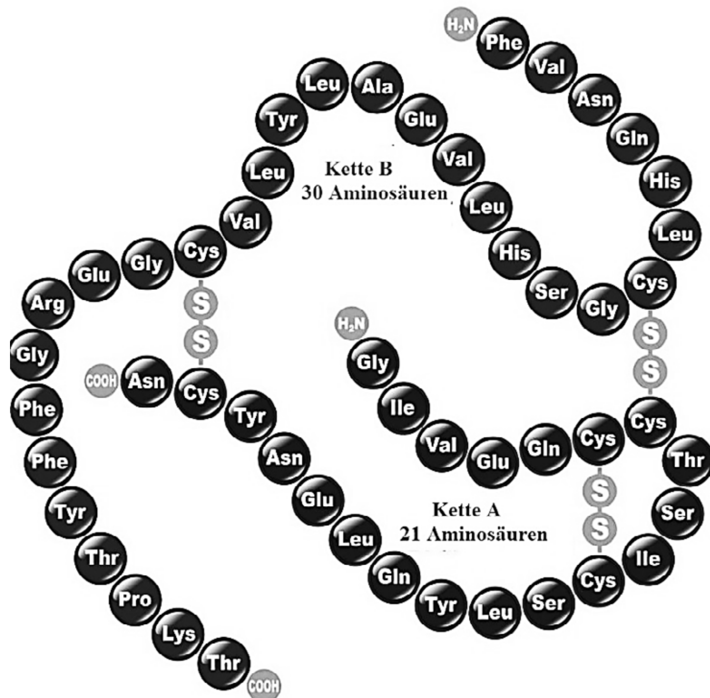
Codesonne



geändert nach: https://www.abiweb.de/assets/courses/media/screen-shot-2013-01-13-at-09.11.38-print.png (abgerufen am 28.03.2021).

Material 5

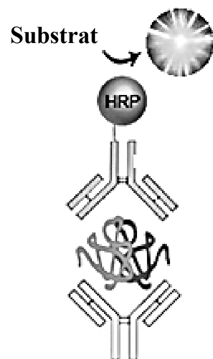
Insulinmolekül



geändert nach: https://www.euroclinix.net/de/diabetes/insulin (abgerufen am 20.08.2019).

Material 6

Teilabschnitt ELISA



Hinweis: HRP ist die Abkürzung für die Meerrettichperoxidase, von englisch horseradish.

geändert nach: https://www.mybiosource.com/learn/wp-content/uploads/2017/06/Sanwich-ELISA.jpg (abgerufen am 23.08.2019).